

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, В.Г.Сиповский, В.А.Титова, И.К.Клемина, 2007
УДК 616.611-002-036.12:616.36-002

А.В.Смирнов, В.А. Добронравов, В.Г. Сиповский, В.А. Титова, И.К. Клемина
СЛУЧАЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
ПРИ ГЕПАТИТЕ С

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, V.G. Sipovsky, V.A. Titova, I.K. Klemina
A CASE OF CRYOGLOBULINEMIC GLOMERULONEPHRITIS IN HEPATITIS C

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

Ключевые слова: гепатит С, криоглобулинемия, гломерулонефрит.

Key words: crioglobulinemic glomerulonephritis in patient with hepatitis C.

Вирусные гепатиты – одни из наиболее распространенных хронических болезней печени во всем мире. По статистике у 60–70% больных хроническим гепатитом выявляется гепатит С (HCV) [1]. Основными осложнениями данного заболевания, являются печеночная недостаточность, а также хроническая почечная недостаточность (ХПН) [2]. Причиной ХПН при гепатите С чаще всего бывают различные варианты гло. При HCV зарегистрированы различные формы гломерулопатий: болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, мембранозный гломерулонефрит. Особое место занимает мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит преимущественно 1 типа (МПГН), который является наиболее частым морфологическим диагнозом при HCV и более чем в 80% случаев связан с криоглобулинемией [2, 3].

По современным представлениям криоглобулинемический гломерулонефрит связан с криоглобулинемическим васкулитом [2], что определяет лечебные мероприятия для этиотропной и патогенетической терапии. Постановка диагноза криоглобулинемии требует проведения комплекса исследований: иммуно-ферментного анализа, полимеразной цепной реакции (ПЦР), патоморфологического исследования прижизненной биопсии почек и др.

Однако в силу различных причин эти исследования не всегда проводятся, вследствие чего имеет место несвоевременная диагностика и неадекватная терапия.

В связи с вышеизложенным нами представляется наблюдение, иллюстрирующее случай диагностики криоглобулинемического гломерулонефрита.

Больной М. поступил в клинику Института нефрологии с жалобами на отеки лица, левой стопы, боли в голеностопном и лучезапястном суставах, сыпь в области левого лучезапястного сустава, эпизодические боли в поясничной области, повышение Т тела до 37,5 град С. Кроме того, больного беспокоили периодически возникающие приступы повышения АД до 240/120 мм рт. ст., которые сопровождались тошнотой и болями в затылочной области.

Считает себя больным с 1988 года, когда после перенесенной тяжелой ангины почувствовал боли в правой поясничной области, при обследовании в поликлинике была зарегистрирована цилиндрурия и поставлен диагноз: гломерулонефрит. В последующие годы считал себя здоровым, в поликлинику не обращался, был лишь однократно обследован в 2004 году, при этом анализ мочи был нормальным.

С сентября 2006 года у больного упала трудоспособность, появились отеки век по утрам, часто поднималось АД до 220/110 мм рт. ст. сопровождающееся тошнотой. В такой период был госпитализирован по скорой в б-цу N26 с диагнозом гипертонический криз.

На основании обследования в больнице был поставлен диагноз: Хронический гломерулонефрит. Нефротический синдром. Вторичная гипертония. ХБП 111 ст.

Получил курс преднизолона, трентал и гипотензивные препараты. Был выписан с улучшением состояния.

Однако через месяц после выписки появились боли в поясничной области, отеки лица, субфебрилитет, подъем АД, кровянистые выделения из носа. Больной был повторно госпитализирован в б-цу N 26, откуда для дополнительного обследования направлен в клинику Института нефрологии.

Перед госпитализацией по направлению поликлиники при обследовании в Институте гриппа выявлены антитела к вирусу гепатита С.

При поступлении состояние средней тяжести. Определяется папулезная сыпь в области лучезапястных и го-

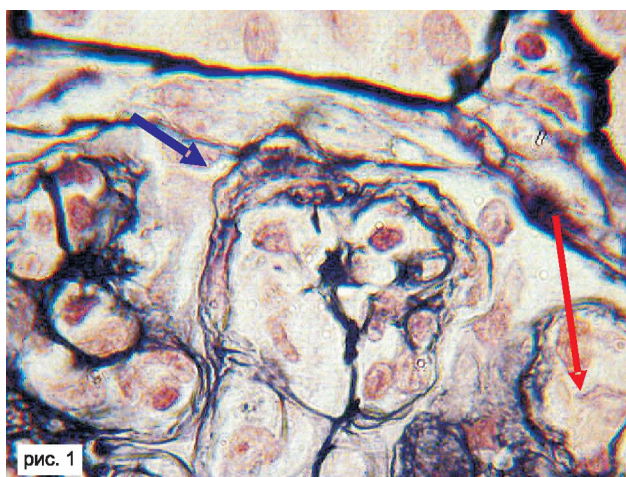


рис. 1. Морфологическая характеристика капиллярных мембран клубочка больного М. Базальные мембраны капиллярных петлей удвоены, местами расщеплены (синяя стрелка) мезангиальный матрикс несколько расширен, отмечается пролиферация эндотелия (красная стрелка). Увеличение X 500 Окраска по Джонсу.

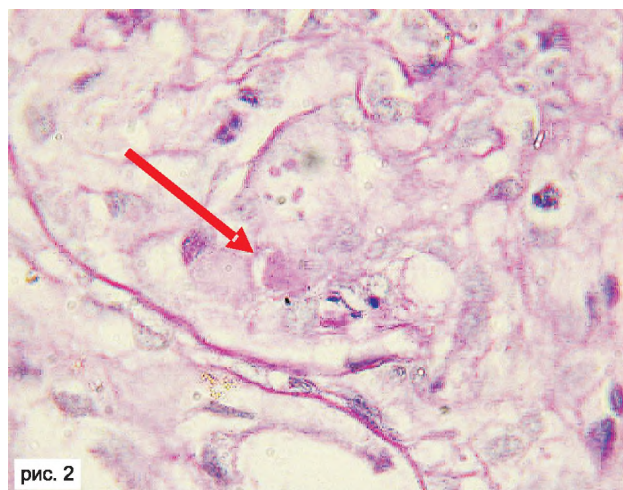


рис. 2. Морфологическая характеристика капиллярных петлей клубочков больного М. В просвете отдельных капиллярных петлей отмечаются гиалиноподобные гомогенные PAS-позитивные тромбы (красная стрелка). Увеличение X500. Окраска PAS.

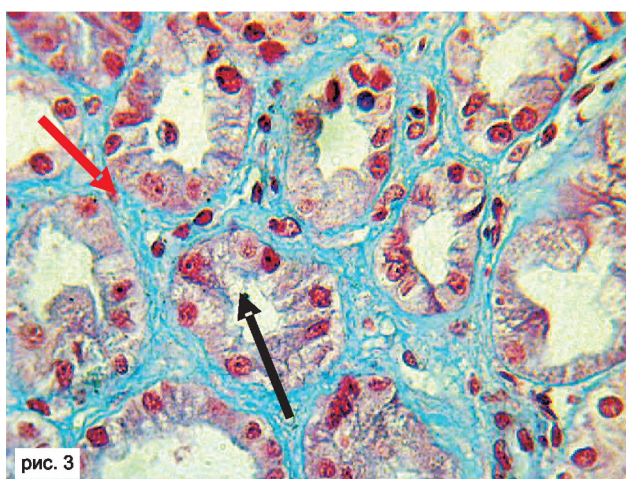


рис. 3. Морфологическая характеристика канальцев и интерстиция почек больного М. Эпителий канальцев находится в состоянии вакуолярной и гидропической дистрофии с единичными участками некролиза клеток (черная стрелка). В строме отмечается умеренная диффузная гиперплазия перитубулярной соединительной ткани Увеличение 250. Окраска хромотроп.

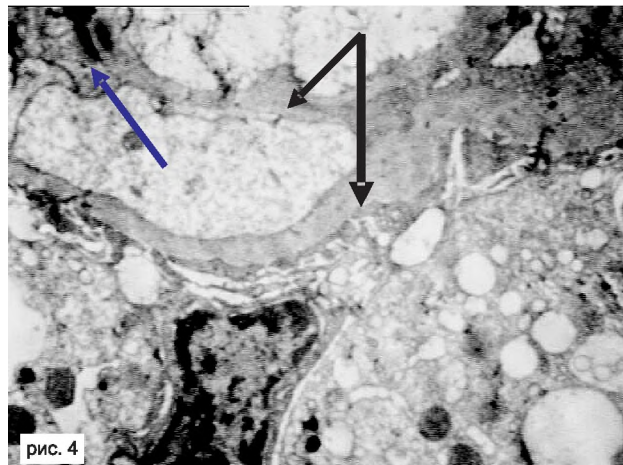


рис. 4. Фрагмент капиллярной петли. Черные стрелки указывают участок удвоения базальной мембраны. Красная стрелка – депозит. Электронограмма. Увеличение 10 тыс.



рис. 5. Внутрикапиллярная гиперклеточность. Адгезия лейкоцита к базальной мембране капилляра клубочка (черная стрелка). Гипервакуолизация подоцита с признаками дегенерации ультраструктур (синяя стрелка). Электронограмма. Увеличение 8 тыс.

леностопных суставов и сливная сыпь в области лодыжек, отеки голеней и левого голеностопного сустава.

Пульс 84 уд. в 1 мин., ритмичный, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца приглушены. Систолический шум на верхушке, АД 180/103 мм рт. ст. Дыхание жесткое. Хрипов нет. Частота дыхания 18 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный.

В клинике проведены исследования: ЭКГ. признаки гипертрофии левого желудочка. Клинический анализ крови: СОЭ -62 мм/час; Эр.- $2,5 \times 10^{12}$; Hb-63 г/л.; гематокрит-22,5; лейкоциты $14,4 \times 10^9$; сегментоядерные 38%, лимфоциты 54%, моноциты 8%.

Коагулограмма – умеренная гиперфибриногенемия с повышением уровня РФМК (растворимых фибриномономерных комплексов). Биохимическое исследование. Общий белок 36 г/л, альбумин 19 г/л, Глюкоза 5 ммоль/л, АЛТ 22 е/л., АСТ 12 е/л, Cr – 0,215 ммоль/л. Антитела к БМ клубочка не обнаружены, АНЦА не обнаружены. Криокрит 9% (РФ 37 град 1:80, РФ 4 град 1: 160) Комплемент сыворотки 1,5; циркулирующие иммунные комплексы 190 у.е. PCR: RNA, больше! 1000000 ME /ml, HCV-PCR – позитив. Генотип -HCV -3а.

Исследование мочи: Белок -10,4 г/л Лейкоциты 1-2 в п/зр. Эритроциты 10-15 в п/зр. Цилиндры 1-3, гиалиновые 1-2, зернистые 1, ураты. КФО: СПБ 12,6 г/сутки, альбумин 16 г/л, о. белок 41 г/л, Сг. крови 0,219 ммоль/л, СКФ 21 мл/мин. Ср. мочи 0,350 ммоль/л. Гомеостаз нарушен гипер К – азотемией, выраженной гипо Са–альбумин протеинурией. Протеинурия высокая. Кислотно-выделительная функция почек сохранена, СКФ по МКДМ выражено снижена, что соответствует ХБП 4 ст. и ХПН 1 ст.

УЗИ: деформация желчного пузыря, уплотнение и неоднородность чашечно-лоханочного комплекса.

Данные патоморфологического исследования нефробиоптата.

Световая микроскопия: В срезах корковый слой с числом клубочков до 16. Клубочки увеличены в размерах. Во всех клубочках визуализируется значительное увеличение мезангиального матрикса, гиперклеточность клубочков, выраженная за счет пролиферации эндотелиоцитов капилляров и гиперклеточности мезангия. Базальные мембраны капилляров клубочков утолщены неравномерно, отмечаются сегментарные участки удвоения и расщепления базальных мембран (рис. 1). Фуксинофильные отложения выявляются в мезангии и вдоль базальных мембран капилляров клубочков, без четкой локализации относительно мембраны. Кроме того, в клубочках отмечается выраженная лейкоцитарная реакция. Лейкоциты – преимущественно полиморфноядерные и макрофаги располагаются в просвете капиллярных петель, непосредственно контактируя с прилежащими эндотелиоцитами. В просвете отдельных капиллярных петель отмечаются гиалиноподобные гомогенные эозинофильные PAS-позитивные тромбы (рис. 2). Аналогичные по характеристикам гиалиноподобные массы располагаются в просвете отдельных канальцев. В просвете капсулы Шумлянского – Боумена, а также канальцев выявляются единичные эритроциты. Эпителий канальцев находится в состоянии вакуолярной и гидрической дистрофии с единичными участками некролиза клеток. В строме отмечается умеренная диффузная гиперплазия перитубулярной соединительной ткани без выраженных признаков заместительного склероза и атрофии канальцев (рис. 3). В сосудах мышечного типа отмечается выраженный гиперэластоз внутренней эластической мембраны, очаговый фиброэластоз и эластолизис с участками субституции структуры сосудистой стенки. Реакция с Конго-Рот отрицательна.

Электронная микроскопия. В исследованном материале клубочек с выраженной гиперклеточностью, дольчатостью. Базальные мембраны капилляров неравномерной толщины. Определяется много локусов удвоения базальной мембраны за счет интерпозиции мезангиальных клеток и субэндотелиальные депозиты средних размеров в небольшом количестве (рис. 4, 5). Подоциты вакуолизированы, ножковые отростки преимущественно деформированы и утрачены. Часть клеток в состоянии деструкции. Просветы капилляров резко сужены.

При иммунофлюоресценции обнаружены отложения IgG +++ IgM++ по базальным мембранам клубочков и сегментарно в мезангии. В просвете канальцев отмечается отложение всех типов иммуноглобулинов, также, как и в стенках артерий. Отложения фибриногена +++ локализовались в просвете микрососудов тубулоинтерстициального компонента почечной паренхимы.

Общее заключение: обнаруженные патоморфологические признаки позволяют констатировать наличие у больного мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, по-видимому криоглобулинемической природы, т.е. криоглобулинемического гломерулонефрита. ТИП II.

На основании полученных данных больному был поставлен диагноз: Хронический вирусный гепатит С (HCV-Ab (+)). Вторичный криоглобулинемический васкулит с поражением кожи, суставов, почек. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит активнотекущий. Нефротический синдром. ХБП 4-й стадии. ХПН 1-й стадии. Азотемия. Анемия. Вторичная артериальная гипертензия.

Получал терапию: противовирусную – интерферон, рибавирин. Ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы Са каналов, диуретики, препараты железа, эритропоэтин с положительным эффектом.

Связь между мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, близким к МПГН 1 типа, и HCV инфекцией впервые показана в 1993 году [4]. Частота выявления HCV антител и/или циркулирующей РНК составила у больных гломерулонефритом 15%, в то время как в общей популяции 1,03%. Рост числа наблюдений показал, что вирус гепатита С вызывает многочисленные внепеченочные повреждения, обусловленные индукцией иммунных комплексов или развитием аутоиммунного процесса. Установлен факт репликации HCV вне печени в следующих клетках: мононуклеарные клетки периферической крови, костного мозга, лимфоузлы селезенки. Это позволило доказать, что гепатоциты – не единственное место размножения вируса, и стал понятен патогенез полиорганности патологического процесса [1, 5]. Значимым внепеченочным проявлением HCV считается эссенциальная смешанная криоглобулинемия.

Криоглобулины – это белки плазмы, которые обратимо преципитируют при низких температурах [6]. Выделяют три основных типа криоглобулинов – I, II и III. I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами (обычно IgG каппа или IgM каппа). С этим типом обычно связывают плазматочные дискразии, в том числе множественную миелому.

Ко II типу относят смешанные криоглобулины (СКГ), и они наиболее часто сопровождаются поражением почек. Они состоят из поликлонального IgG и вторичного моноклонального IgM, с каппа легкой цепью, имеющего свойства ревматоидного фактора [6]. Эти иммуноглобулины выявляются при инфекциях, заболеваниях соединительной ткани и лимфомах. По данным литературы, СКГ II типа с моноклональным компонентом – IgMκ-ревматоидным фактором (РФ) рассматривают как частый и специфический маркер хронического HCV.

III тип представлен смешанными криоглобулинами, содержащими поликлональные компоненты IgG – IgM и анти IgG – IgG. Это самый редкий тип, который выявляется при коллагенозах и хронических инфекциях.

Почти все криоглобулины, вызывающие поражения почек, относятся к смешанному (II) типу. В 70% случаев установлена связь с В – клеточными лимфопролиферативными заболеваниями или инфекциями, в частности, с гепатитом В и С. Персистенция вируса гепатита С – главное условие проявления его лимфотропного действия. Предполагают, что вирус в комплексе с сывороточными липопротеинами (или в сочетании с другими факторами, например, вирусом Эпштейна-Барр) вызывает независимую от Т-лимфоцитов антигенную стимуляцию особой субпопуляции В – клеток СДС (или В1) в печени и костном мозге с выработкой этими клетками поликлонального IgM РФ или моноклонального IgMк РФ, которые при определенных условиях соединяются в циркуляции или *in situ* с анти-НСV IgG, образуя смешанные криоглобулины соответственно III и II типа [2]. Возможно, что существует и генетическая предрасположенность к продукции криоглобулинов и моноклонального РФ у лиц с полиморфизмом 51pl Vh гена иммуноглобулинов. Кроме того, повреждению почек может способствовать дисбаланс между гуморальным и клеточным иммунитетом из-за снижения продукции цитокинов типа ThI и увеличении образования интерлейкина 10 [2, 3]. Поскольку моноклональный компонент СКГ II типа (IgMк РФ) имеет в антигенсвязывающей части WA-кросс-идиотип, он способен перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности с фибронектином мезангиального матрикса, что объясняет высокую частоту развития МПГН при СКГ II типа (в три раза по сравнению с СКГ I типа). К развитию МПГН приводит формирование *in situ* (в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек) иммунных комплексов, состоящих из IgM РФ, IgG В (анти-НСV) и антигенов НCV. Имеются сведения о нахождении структурных белков вируса в иммунных депозитах в клубочке и интерстиции, в то время как у больных идиопатической формой МПГН белки вируса в почках не обнаруживались [7]. Отложение преципитатов криоглобулинов, которые, как теперь стало ясно, содержат и НCV, в сосудах малого и среднего калибра может сопровождаться потреблением компонента и развитием иммунокомплексного васкулита, что клинически проявляется у больных в виде следующих синдромов – кожной пурпуры, триады Мельцера (слабость, пурпура, артралгии),

артериальной гипертензии, периферической нейропатии, синдромов Рейно, Шегрена, болями в области живота, а также развитием гломерулонефрита [3, 4]. Гипокомплементемия с уменьшением СН 50, С3 и С4 фракций встречается в 50–90% случаев при СКГ.

Вовлечение почек встречается у 20–60% больных, у четверти проявляется нефротическим синдромом, у другой четверти острым нефритом или почечной недостаточностью. У остальных выявляется протеинурия или гематурия различной степени выраженности.

Криоглобулинемический гломерулонефрит (КГГН) характеризуется волнообразным течением, с ремиссиями, что позволяет некоторым исследователям считать течение КГГН более мягким, чем идиопатического [2].

Последовательность клеточных реакций, при криоглобулинемическом ХГН документируется при анализе материала прижизненной биопсии почек [6]. Криопреципитаты активируют комплемент и действуют как иммунные комплексы, приводя к инфильтрации клубочков лейкоцитами. Лейкоциты, преимущественно моноциты, активируются и часто содержат криоглобулины во вторичных лизосомах. Вследствие освобождения из лейкоцитов содержимого лизосом и радикалов кислорода возникает повреждение клеток гломерулы. При этом светооптически клубочки обнаруживают признаки МПГН с четко выраженной лобулярностью и гиперклеточностью мезангия. Просветы капилляров часто закрыты из-за выраженной инфильтрации лейкоцитами, особенно моноцитами, которых при криоглобулинемии в клубочках больше, чем при любых других гломерулопатиях [8]. В просветах капилляров встречаются тромбы, они фуксинофильны и PAS-положительны и представляют собой отложения криоглобулинов. Стенки капилляров удвоены. Иногда в отдельных клубочках встречаются полулуния. В подоцитах определяются капли реабсорбированного белка. В трети случаев криоглобулины откладываются в артериях и артериолах, вызывая васкулит. При тромбозе просветов и некрозе сосудов в их стенках могут быть моноциты и нейтрофилы. Бывает некроз канальцев разной степени выраженности, отек интерстиция с мононуклеарным воспалительным инфильтратом. Иммунофлуоресцентное исследование отражает состав криопреципитатов в плазме. Например при I типе они состоят из единственного компонента – IgG каппа. При иммунофлуоресцентной микроскопии II типа наблюдается окрашивание петель клубочковых капилляров и тромбов из белков плазмы в их просветах на IgG и IgM, что часто может со-

проводиться отложением C3, C1q и легких цепей. Отложения в петлях капилляров гранулярные, преимущественно по периферии. Аналогичное окрашивание стенок артерий и артериол может выявляться при отложении в них криоглобулинов.

Практически большинство вышеперечисленных морфологических признаков выявлялось и в нашем случае, однако особенностью случая можно считать отсутствие отложений фракции C3 компонента вместе с обнаруженными иммуноглобулинами и отсутствие в структурах почечной ткани явных признаков васкулита.

При электронной микроскопии криоглобулины выглядят как электронно-плотный материал с искривленной цилиндрической или кольцевой субструктурой размером от 2,5 до 3 нм в диаметре, расположенный субэндотелиально, в тромбах и пораженных сосудах. Подобный материал реже встречается в мезангиальных областях, прилежащих к просветам капилляров, его также можно увидеть во вторичных лизосомах моноцитов, поглотивших криоглобулины. Нахождение при электронной микроскопии типичных цилиндрических структур, главным образом субэндотелиально, практически патогномонично для криоглобулинов [6]. Кроме того, может быть найдена миграция мезангиальных клеток и интерпозиция их в стенки капилляров, а также интерпозиция цитоплазмы и ядер моноцитов в стенку капилляра субэндотелиальным отложением материала вещества базальной мембраны и образованием двойного контура петель капилляров. Слияние ножковых отростков подоцитов и капли реабсорбированного белка в цитоплазме также отмечаются при ультраструктурном анализе.

В нашем случае отличительной ультраструктурной особенностью было обнаружение незначительного количества электронноплотных депозитов в структурах исследованных клубочков, в которых типичные для криоглобулинемии фибриллярные структуры не были достоверно структурированы. Вполне возможно, что этот нозморфоз мог быть связан с индивидуальными особенностями течения заболевания или неспецифическим эффектом проводимой больному интенсивной терапии.

Обилие внутрикапиллярных тромбов, имеющих вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии, гиперклеточность клубочков из-за инфильтрации главным образом моноцитами, васкулит артерий мелкого и среднего калибра – это основные дифференциально-диагностические признаки, отличающие криоглобулинемический МПГН от идиопатического. В то же время МПГН, который регистрируется при гепатите

C, но не связан с криоглобулинемией, не имеет морфологических отличий от идиопатического МПГН.

Следует отметить, что для гепатита C характерно бессимптомное или малосимптомное течение, в связи с чем у значительной части пациентов заболевание может быть установлено только после вирусологического обследования или гепатоблопии [1]. Эта особенность течения инфекции должна приниматься во внимание и при обследовании больного с клиническими проявлениями поражения почек, тем более предположительно связанных с криоглобулинемией. В связи с этим, является очевидной необходимость комплексного обследования таких больных, включающее в себя, помимо общепринятых, и иммуно-ферментный анализ, ПЦР, морфологическое исследование ткани почки, что позволяет поставить точный диагноз и дает основания для проведения этиотропной и патогенетической терапии.

Особенностью данного случая, на наш взгляд, является полное комплексное обследование больного, направленное на выявление не только этиологии, но и патогенеза развития заболевания у данного пациента, что явилось основанием для дальнейшего патогенетического лечения и относительно благоприятного прогноза. Однако обращает на себя внимание несколько запоздалое вирусологическое обследование пациента на догоспитальном этапе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Радченко ВГ, Аниконова ЛИ, Колмакова ЕВ. и др. Гломерулонефрит у больных с вирусным гепатитом C. *Нефрология* 1999; 3(4): 17-22
2. Козловская ЛВ, Тэгаи СВ, Малышко ЕЮ и др. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium-Medicum* 2002; 4(7):
3. Agvello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatic C virus infection. *Springer Semin Immunopathology* 1997; 19:111-129
4. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 146: 1700-1704
5. Donada C, Crucitti A, Donadon V et al. Systemic manifestation and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia. *J Viral Hepat* 1998; 5(3):179-185
6. Коэн А, Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек. Токсические поражения почек. *Нефрология* 1998; 2(3): 117-141
7. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997; 26(6): 113-115
8. Rastaldi MP, Ferrario F, Crippa A et al. Glomerular monocyte-macrophage features in ANCA-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2036-2043

Поступила в редакцию 17.10.2007 г.
Принята в печать 12.11.2007 г.